

## 各種眼疾患における眼内免疫抑制酸性蛋白

著者	竹田 洋介
号	2427
発行年	1992
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/20725">http://hdl.handle.net/10097/20725</a>



## 論文内容要旨

血清免疫抑制酸性蛋白 (Immunosuppressive Acidic Protein : IAP) は  $\alpha$ -1-酸性糖蛋白の一分画であり, in vitro ではリンパ球幼若化反応, リンパ球の混合培養反応の抑制, インターフェロンによるナチュラルキラー細胞の活性化の抑制, in vivo では, 液性抗体産生の抑制, 遅延型アレルギー反応の抑制, 腫瘍増殖促進作用, サプレッサーマクロファージの誘導といった生物学的作用が知られており, 産生細胞はマクロファージ, 多核白血球, 肝細胞とされている。そして IAP は腫瘍や炎症のマーカーとして, 臨床的に有用とされている。我々は先に IAP が活動期ベーチェット病および眼外に播種がみられる網膜芽細胞腫で高値を示すことを報告した。今回, 硝子体手術に際して得られたぶどう膜炎 4 例 (真菌症 2 例, ベーチェット病 1 例, 桐沢型ぶどう膜炎 1 例), 眼内腫瘍 4 例 (脈絡膜悪性黒色腫 1 例, 網膜芽細胞腫 3 例), 黄斑前線維症 4 例, 増殖糖尿病網膜症 (PDR) 4 例の硝子体, 白内障手術時に得られたぶどう膜炎 4 例 (原田氏病 1 例, ベーチェット病 2 例, 桐沢型ぶどう膜炎 1 例), 老人性白内障 5 例, 網膜色素変性症に併発した白内障 1 例の前房水を用いて IAP の測定を行なった。硝子体は灌流液による灌流を始める前に, 硝子体収集用ボトルを硝子体切除器の吸引チューブの途中に取り付け, 空気灌流下に硝子体を採取した。また眼内腫瘍の症例については, 眼球摘出後に半割し硝子体を吸引した。前房水の採取は前房内操作を行う前に角膜輪部より 27G 針にて直接吸引した。得られた硝子体, 前房水について IAP 値を low level IAP プレートを用いた一元放射免疫拡散法により測定した。さらに BCG 法によりアルブミン量を測定し, アルブミン量当りの IAP 値 (IAP% : (硝子体または前房水 IAP 値/硝子体または前房水アルブミン量)  $\times$  100) を求めた。また血清 IAP 値およびアルブミン量を測定した症例では IAP Index (硝子体または前房水 IAP%/血清 IAP%) を求めた。

その結果, 各疾患群における IAP 値に差がみられた。硝子体については, IAP 値でぶどう膜炎群, 腫瘍群, 糖尿病性網膜症群が黄斑前線維症群に対して高値を示した ( $p < 0.05$ )。しかし IAP % ではぶどう膜炎群が腫瘍群, 糖尿病性網膜症群に対して有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

前房水における測定では, 老人性白内障群で全例で IAP 値が  $3 \mu\text{g/ml}$  以下であり, 老人性白内障を正常者と考えると, 正常では前房水には IAP はほとんど存在しないと思われた。また, ぶどう膜炎群と白内障および網膜剥離群との間に IAP 値に有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

ぶどう膜炎群の中では, 血清値でも  $500 \mu\text{g/ml}$  を越える高い値を示したものが多かったが, 特に前房水の測定においてベーチェット病 2 例で, 炎症の活動期にあるか寛解期にあるかで, 血清 IAP 値では差がないのに対し, 前房水 IAP 値では活動期にあった症例で  $98 \mu\text{g/ml}$  とひじょうに高い値を示し, Index でも 3.0 を越える高値であった。

硝子体における IAP を含めた蛋白の増加の要因として、出血、網膜下液の混入、血液網膜柵の破綻、眼内での産生などが考えられるが、眼内で産生されないアルブミン当りで見た IAP% で差が見られたこと、ベーチェット病の一例で IAP Index でも高値を示したことから、眼内で IAP が局所的に産生されている可能性が示唆された。さらに抗 IAP 抗体を用いて酵素抗体間接法によりベーチェット病眼に免疫染色を行った。その結果、眼内に増殖した肉芽組織内に浸潤した細胞に IAP 陽性細胞が多数みられ、これらの細胞が IAP を眼内で分泌している可能性が示された。以上より眼局所の IAP は眼内でも分泌産生され、血清値とは独立した動きをしている可能性が示唆された。

また東北大学眼科ぶどう膜炎外来通院中の難治性ベーチェット病患者 4 名に対してシクロスポリン A (3 mg/kg/day) 投与を行い、発作の前後、および発作後シクロスポリン A 投与開始の前後の血清 IAP 値を測定した。またシクロスポリン A 投与をうけなかった症例では血清 IAP 値は発作後も 500  $\mu$ g/ml 前後の高値を持続していた。一方、シクロスポリン A 投与をうけた症例では投与後の血清 IAP 値は著明に減少し ( $p < 0.05$ )、臨床症状の経過とよく一致していた。以上より血清 IAP 値がベーチェット病のシクロスポリン A による治療効果判定に有用であることが示された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

全身的な炎症の程度を知るためには種々のマーカーが用いられている。そのうちの一つ、免疫抑制酸性蛋白（IAP）は全身疾患及び悪性腫瘍，自己免疫性疾患のみならず各種の疾患で高値を示し，臨床的に用いられている。眼科領域においてもベーチェット病等の炎症疾患において高値を示すことが知られている。本研究はそのような動態を示す IAP が他の眼疾患における硝子体及び前房水にどの程度含まれ，そして増加するかを明らかにした研究である。また，ベーチェット病眼で得られた病理組織を用い，眼内における IAP 産生の可能性についても免疫組織学的に研究している。その結果，得られた硝子体中には IAP がブドウ膜炎群，腫瘍群，糖尿病性網膜症群で高値を示した。更に，前房水においてもブドウ膜炎群で有意に上昇していることが明らかとなった。これは眼内は全身的な炎症から隔離されており，ブドウ膜炎等は全身と関係のない炎症像を示すといわれていた従来の考えを改めるもので，眼内においても IAP が炎症で上昇することを示す貴重なデータである。また，免疫抑制剤として使用されているシクロスポリンの投与によっても血清 IAP が応答し，主としてベーチェット病において血清 IAP 値が低下することを発見した。これらの点は今後の眼科領域におけるブドウ膜炎，腫瘍，糖尿病性網膜症等における病態を考える上で非常に重要な所見であり，博士論文として十分な内容を含んでいると考えられる。